

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 584 694 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93113143.7

(51) Int. Cl.⁵: **C07K 5/08, C07K 5/10,
C07K 5/06, C07K 15/00,
A61K 37/02**

(22) Anmeldetag: 17.08.93

(30) Priorität: 28.08.92 DE 4228717

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.03.94 Patentblatt 94/09

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **CASELLA Aktiengesellschaft**
Hanauer Landstrasse 526
D-60386 Frankfurt(DE)

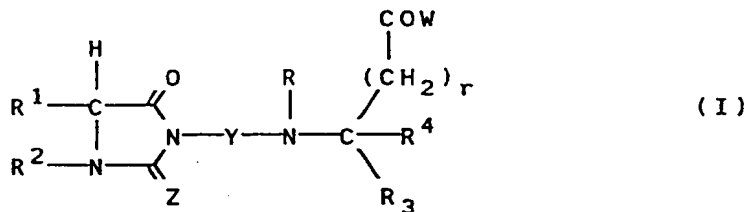
(72) Erfinder: Zoller, Gerhard, Dr.
Höhenstrasse 8
D-61137 Schöneck(DE)
Erfinder: Jablonka, Bernd, Dr.
Dachbergstrasse 19A
D-65812 Bad Soden(DE)
Erfinder: Just, Melitta, Dr.
Theodor-Heuss-Strasse 80

D-63225 Langen(DE)
Erfinder: Klingler, Otmar, Dr.
Ernst-Reuter-Strasse 1
D-63110 Rodgau(DE)
Erfinder: Breipohl, Gerhard, Dr.
Geisenheimer Strasse 95
D-60529 Frankfurt am Main(DE)
Erfinder: Knolle, Jochen, Dr.
Höchstler Strasse 21
D-65830 Kriftel(DE)
Erfinder: König, Wolfgang, Dr.
Steinernkreuz 2
D-94375 Stallwang(DE)

(74) Vertreter: Urbach, Hans-Georg, Dr. et al
CASELLA AKTIENGESellschaft,
Patentabteilung,
Hanauer Landstrasse 526
D-60386 Frankfurt (DE)

(54) Imidazolidin-Derivate.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R, R¹ bis R⁴ sowie r, Y, Z und W, wie in der Beschreibung angegeben, definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.

EP 0 584 694 A1

LT 0 504 054 A1

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



15

20



30

r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet:

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet:

W

a) Hydroxy oder

35

bedeutet:

R Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet:

40

bedeutet, wobei aber anstelle von

>CH-R^1 auch $\text{>C=CH-C}_6\text{H}_4\text{-X}^1$ stehen kann:

45



55

X^1 $-(CH_2)_q-NH-X$ oder $-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$ bedeutet;

X^2 für den Fall, daß W eine der unter b) genannten Bedeutungen hat oder W für Hydroxy und q für 2 steht und r ungleich 1 ist, Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl-carbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl-carbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxy-carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryloxy-carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy-carbonyl, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Amino bedeutet und für den Fall, daß W für Hydroxy steht, r gleich 1 ist und q 0 oder 1 bedeutet, eine der obengenannten Bedeutungen, mit Ausnahme von Wasserstoff, hat;

R^2 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;

R^4 Wasserstoff, $-COOR^5$, $-CO-N(CH_3)-R^5$ oder $-CO-NH-R^5$ bedeutet;

R^5 Wasserstoff oder (C_1-C_{28}) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mor- γ - oder Di- (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{14}) -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_2-C_{14}) -alkylaminocarbonyl, Phenyl- (C_1-C_8) -alkoxy-carbonyl, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy-carbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen Rest R^6 substituiert ist;

R^6 (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -Alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder einen Rest R^7 bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterocyclen-Rest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R^7 $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu $NH-CH_2$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können, oder einen Rest $-COR^7$, worin R^7 wie R^7 definiert ist, bedeutet;

R^8 Wasserstoff, (C_2-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl-carbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy-carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl-carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl-carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkoxy-carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_6) -alkylierten oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu $NH-CH_2$ reduziert sein kann, bedeutet; und

R^9 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl und tert.-Butyl. Entsprechendes gilt für Reste wie Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Aralkyl.

(C_3-C_8) -Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

(C_6-C_{14}) -Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei Phenyl und Naphthyl bevorzugt sind. Entsprechendes gilt für Reste wie Aralkyl oder Aryl-carbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C_1-C_4) -Alkoxybenzyl.

Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen.

Die 1,3- sowie die 1,4-Position sind bevorzugt.

Heterocyclen im Sinne vorstehender Definitionen sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindazolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolyl oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch Oxide, (C_1-C_7) -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, z. B. Benzyl und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C_1-C_4) -Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl- (C_1-C_4) -alkoxy, z. B. Benzyl-oxo oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy, 5-Benzoyloxy, 5-Chlor oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, z. B. 2-, 3- oder 4-N-methylpyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α -Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca,

Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle,

Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,

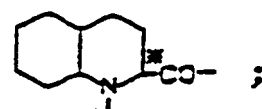
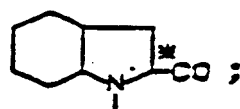
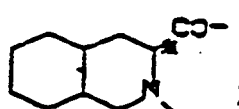
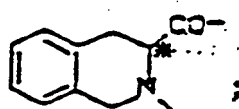
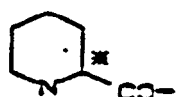
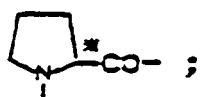
Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Thia,

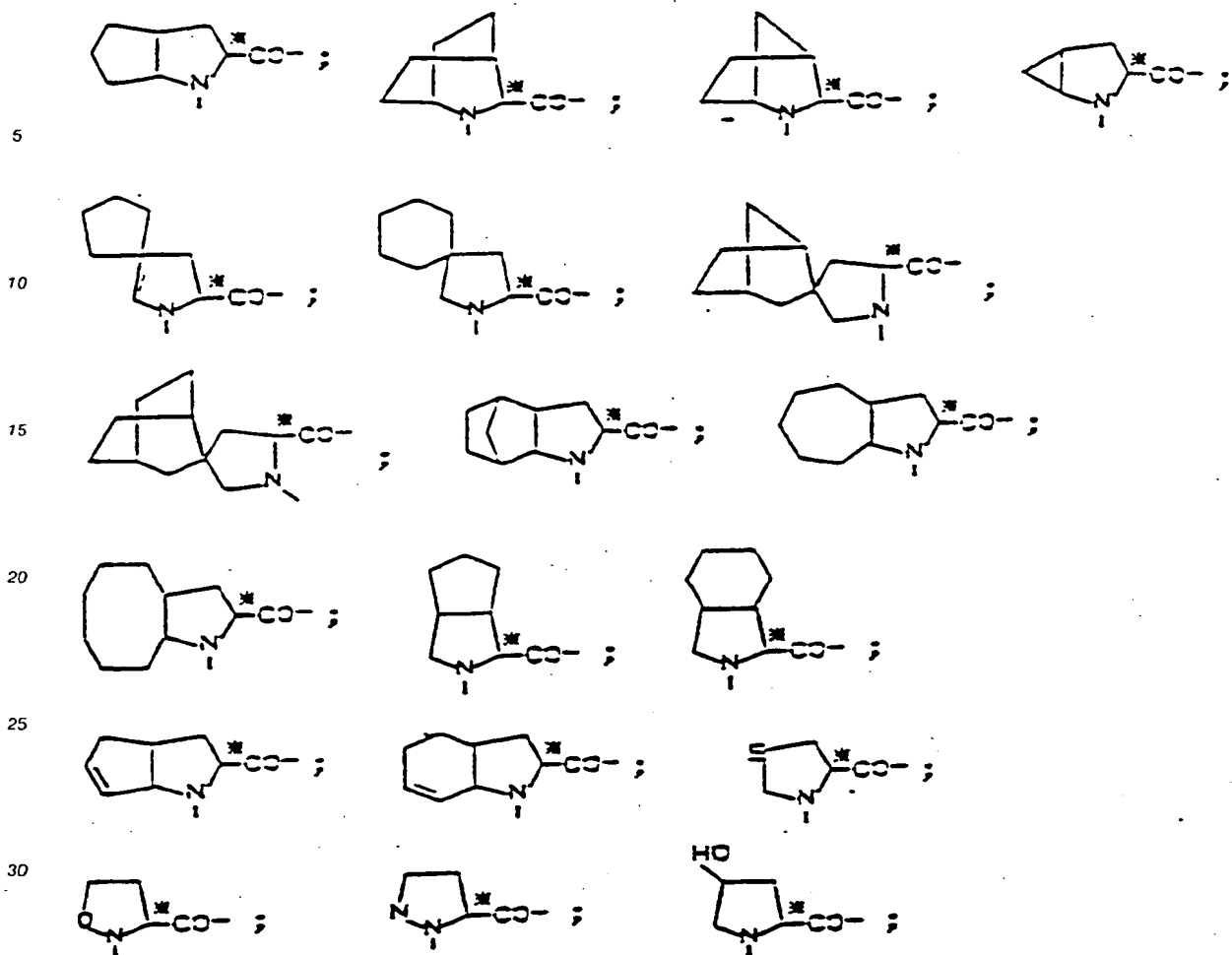
2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)aminoessigsäure.

Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, wobei der Zentralbaustein -CHR- bzw. -CH₂- durch -NR- bzw. -NH- ersetzt ist.

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure; Hydroxyprolin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):





Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 and EP-A 344,682.

Dipeptide könne als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaamino-säuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaamino-säuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino-(C₄-C₈)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeig- nete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgrup- pen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl, ONbzI, OMBzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin und Tris-(2-hydroxy- ethyl)-amin.

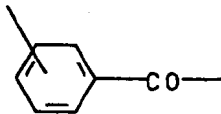
Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basisch Gruppen, z.B. eine Aminogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure,

Benzoessäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten und somit in Form reiner Enantiomere oder in Form von Enantiomergemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere als auch Enantiomergemische sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin
Y -(CH₂)_m-CO-, wobei m für 1 oder 2 steht, oder



bedeutet;

r 1 bedeutet;

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

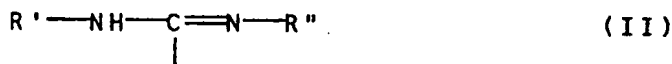
W (C₁-C₄)-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy oder 2-Propyloxy, bedeutet;

R Wasserstoff bedeutet;

R' -(CH₂)_n-NH-X, wobei n für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, -CH₂-C₆H₄-(CH₂)₉-NH-X oder -CH₂-C₆H₄-(CH₂)₄-C(=NX²)-NH₂, wobei q für 0 oder 1 steht, bedeutet, wobei aber anstelle von

>CH-R' auch >C=CH-C₆H₄-C₆H₄-X' stehen kann;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel II



bedeutet, worin R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl stehen;

X¹ -(CH₂)_q-NH-X oder -C(=NX²)-NH₂, wobei q für 0 oder 1 steht, bedeutet;

X² Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl bedeutet;

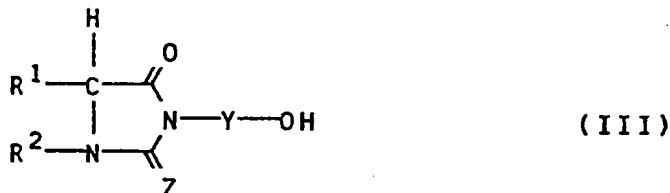
R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

R³ Wasserstoff bedeutet; und

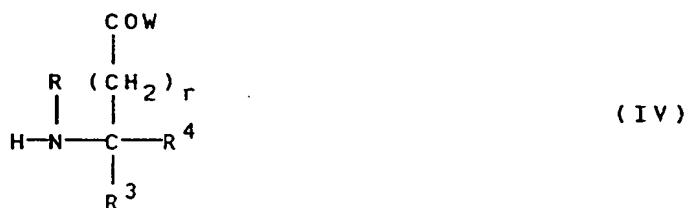
R⁴ -CO-NH-R⁵ bedeutet, wobei -NH-R⁵ für einen α-Aminosäurerest, dessen ω-Amino(C₂-C₈)-alkylamid oder dessen (C₁-C₈)-Alkyl- oder Benzylester steht.

Für -NH-R⁵ stehende α-Aminosäurereste sind dabei besonders bevorzugt der Valin-, Lysin-, Phenylalanin-, Phenylglycin- oder der 4-Chlorphenylglycin-Rest. Ein besonders bevorzugtes ω-Amino-(C₂-C₈)-alkylamid ist das 4-Aminobutylamid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



wobei die Reste R, R^1 bis R^4 und r, Y, Z und W wie oben angegeben definiert sind.

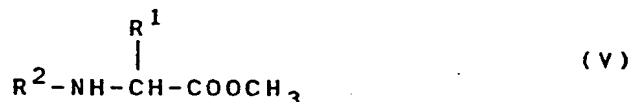
Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit denen der allgemeinen Formel IV verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Methoden der Peptidchemie (siehe z.B. Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974).

Dazu ist es in der Regel nötig, daß in R¹ und R⁴ und W enthaltene Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindung der allgemeinen Formel IV, die bevorzugt als Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden.

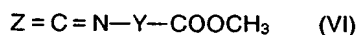
Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzoyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre eine entfernt wird.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III können wie folgt erhalten werden:

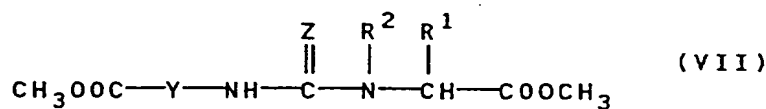
Durch Umsetzung von Aminosäuren, N-Alkylamino­säuren oder bevorzugt deren Methyl-, Ethyl-, Benzyl- oder tert.-Butylester, beispielsweise einer Verbindung der allgemeinen Formel V



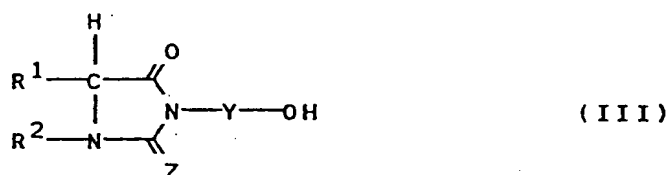
mit einem Isocyanatoalkancarbonsäureester, einem Isothiocyanatoalkancarbonsäureester oder einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Aminobenzoesäure, beispielsweise der allgemeinen Formel VI



worin R^1 , R^2 , Y, Z und m wie oben angegeben definiert sind, erhält man Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, beispielsweise der allgemeinen Formel VII

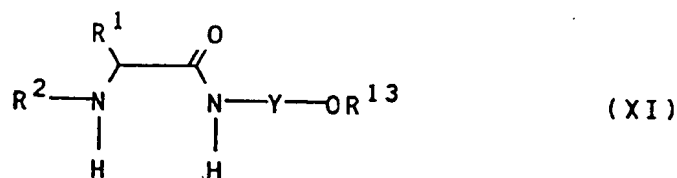


die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der allgemeinen Formel



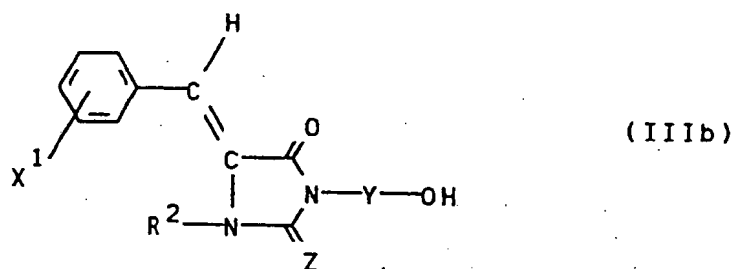
Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, wie NO₂ oder Mtr, blockiert werden. Ebenso müssen Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter Form (beispielsweise als Boc- oder Z-Derivate) oder noch als NO₂- oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III ist die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XI

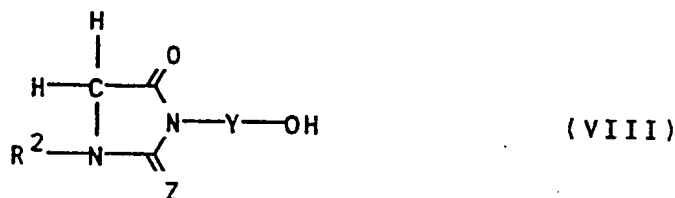


worin R¹, R² und Y wie oben angegeben, definiert sind und R¹³ beispielsweise (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, mit Phosgen, Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten und anschließende Verseifung zu den entsprechenden Carbonsäuren (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952) 217 - 231, C. Trapp, Chem. Ber. 61, (1928) 1431 - 1439).

Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb



können durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

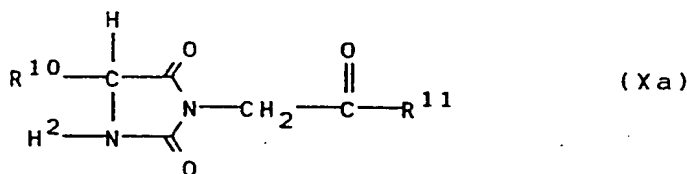


mit Aldehyden der allgemeinen Formel IX

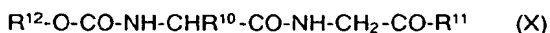


analog Gränacher und Landolt, Helv. Chim. Acta 10 (1927) 808 erhalten werden.

Im übrigen entstehen Hydantoine der allgemeinen Formel Xa

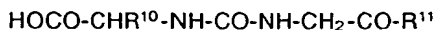


worin R¹⁰ eine beliebige Aminosäureseitenkette und R¹¹ ein Amid, einen Aminosäure- oder einen Peptidrest bedeuten, ganz allgemein durch basische Behandlung von Alkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylpeptiden der allgemeinen Formel X



worin R¹⁰ und R¹¹ wie oben angegeben definiert sind und R¹² Benzyl oder tert.-Butyl bedeutet (J. S. Fruton und M. Bergmann, J. Biol. Chem. 145 (1942) 253 - 265;

C. A. Dekker, S. P. Taylor, jr. und J. S. Fruton, J. Biol. Chem. 180 (1949) 155 - 173; M. E. Cox, H. G. Carg, J. Hollowood, J. M. Hugo, P. M. Scopes und G. T. Young, J. Chem. Soc. (1965) 6806 - 6813; W. Voelter und A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. (1983) 1641 - 1655; B. Schwenzer, E. Weber und G. Losse, J. Prakt. Chem. 327 (1985) 479 - 486). Dabei razemisiert jedoch die N-terminale Aminosäure und das Hydantoin hydrolysiert in das Harnstoffderivat



(W. Voelter und A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. (1983) 1641 - 1655).

Eine milde Methode ist dagegen die Zyklisierung zu den Hydantoinen aus Verbindungen der allgemeinen Formel X durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Rückfluß (J. Pless, J. Org. Chem. 39 (1974) 2644 - 2646).

Eine weitere Möglichkeit einer milden Zyklisierung ist die Trimethylsilylierung der Peptidbindung zwischen der N-terminalen Aminosäure und dem folgenden Glycin mit Bistrimethylsilyltrifluoracetamid in Acetonitril (4 Stunden unter Rückfluß) (J. S. Davies, R. K. Merritt und R. C. Treadgold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 2939 -2947).

Die Guanylierung der Aminofunktion kann mit folgenden Reagentien durchgeführt werden:

1. O-Methylisothioharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974) 617 - 618).
2. S-Methylisothioharnstoff (R. F. Borne, M. L. Forrester und I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771 - 776),
3. Nitro-S-Methylisothioharnstoff (L. S. Hafner und R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 1157),
4. Formamidinosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F. L. Scott, D. G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 4053 - 4054).
6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R. J. Bergeron und J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987) 1700- 1703).
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531 - 542).

Formamidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Methanol oder Ethanol) und anschließender Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen (z. B. Isopropanol, Methanol oder Ethanol) hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974) 12 - 55). Eine weitere Methode, Formamidine herzustellen, ist die Anlagerung von H_2S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).

Die Ausgangspeptide der allgemeinen Formel IV werden in der Regel vom C-terminalen Ende her stufenweise aufgebaut. Peptidknüpfungen können mit den bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon,

neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.% der therapeutisch wirksamen Verbindung.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapiteln, Lösungen, Sirupen, Emulsion oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapiteln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapiteln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und Lantano-Glykoside; Coronardilatoren, wie Carbochromen; Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil; β -Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbutolol. Darüberhinaus lassen sich die Verbindungen mit anderen nootrop wirksamen Substanzen, wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlindol, Sulpirid etc., kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird normalerweise, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3 oder 4 Teilverabreichungen aufgeteilt. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze pro Dosis.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit die Zell-Zell-Adhäsion zu hemmen, die auf der Interaktion von Arg-Gly-Asp-enthaltenden Proteinen, wie Fibronectin, Fibrinogen oder des von Willebrand-Faktors mit den sogenannten Integrinen beruhen. Integrine sind Transmembranglykoproteine, Rezeptoren für Arg-Gly-Asp-enthaltende Zellmatrix-Glykoproteine (E. Ruoslahti und M. D. Pierschbacher, Science 238 (1987) 491 - 497; D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise und L. A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831 - 843). Außerdem hemmen sie die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metastasierung von Karzinomzellen sowie die Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.

Die Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I finden akut Anwendung bei Thrombosegefahr und chronisch bei der Prävention der Arteriosklerose und Thrombose, z. B. bei der Therapie und Prophylaxe arterieller Gefäßerkrankungen, wie bei akutem Myokardinfarkt, Sekundärprävention des Myokardinfarkts, Reokklusionsprophylaxe nach Lyse und Dilatation (PTCA), instabiler Angina pectoris, transitorischen ischämischen Attacken, Schlaganfall, koronarer Bypass-Operation einschließlich Reokklusionsprophylaxe bei Bypass, Lungenembolie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Dissezierendem Aneurysma; bei der Therapie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen, wie tiefer Venenthrombose, disseminierter

intravaskulärer Gerinnung, postoperativem und post-partum Trauma, chirurgischem oder infektiösem Schock, Septicämie oder bei Erkrankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Preeklampsie, prämenstruellem Syndrom, Dialyse oder extrakorporaler Zirkulation; eine weitere Anwendung ist während Krebsoperationen und auch prophylaktisch bei Krebs gegeben. Ferner kann

5 Osteoporose durch Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhindert werden.

Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hemmende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen. Verwendet werden gefilterte Blutplättchen aus humanem Spenderblut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden), sowie auf ihre in vivo-Wirkung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und Thrombosehemmung.

10

BEISPIELE

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert.

15 Beispiel 1

3-(5-(S)-(3-Methoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

20 Beispiel 1a

N-(S)-(Benzyloxycarbonyl-(3-benzyloxycarbonyl-aminopropyl)-methyl)-,N'-(3-ethoxycarbonylphenyl)-harnstoff
Zu 4,1 g (10,5 mmol) Z-L-Ornithinbenzylester-hydrochlorid und 2 g (10,5 mmol) 3-Isocyanatobenzoessäureethylester in 20 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 1,2 g (10,5 mmol) N-Ethylmorpholin
25 zugetropft. Man rührt 12 h bei Raumtemperatur, 1 h bei 50 ° C, versetzt mit Kaliumhydrogensulfatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase und engt ein. Ausbeute: 4,1 g (71 %)

Beispiel 1b

30 3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)benzoessäure-hydrochlorid
4,1 g (7,5 mmol) N-(S)-(Benzyloxycarbonyl-(3-benzyloxycarbonyl-aminopropyl)-methyl)-,N'-(3-ethoxycarbonylphenyl)-harnstoff werden mit 60 ml 6 N Salzsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eingeeengt, mit Essigsäureethylester verrührt und abgesaugt.
Ausbeute: 2,1 g (89 %)

35 Schmelzpunkt: 193 - 196 ° C

Beispiel 1c

3-(5-(S)-(3-Methoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoessäure

40 314 mg (1 mmol) 3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoessäure-hydrochlorid werden in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 130 mg (1,38 mmol) Chlorameisensäuremethylester wird bei 10 ° C mit 0,1 N Natronlauge auf pH 7 eingestellt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, rührt 4 h, säuert mit Kaliumhydrogensulfatlösung auf pH 3 an und engt ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet.

45 Ausbeute: 187 mg

Schmelzpunkt 192 - 194 ° C

Beispiel 1d

50 3-(5-(S)-(Methoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Zu 87,5 mg (0,26 mmol) 3-(5-(S)-(Methoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoessäure, 106,2 mg (0,26 mmol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-trifluoracetat und 35,1 mg (0,26 mmol) Hydroxybenzotriazol in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 ° C 35 µl (0,28 mmol) N-Ethylmorpholin und 58 mg (0,28 mmol)
55 DCC. Man rührt 1 h bei 0 ° C, 20 h bei Raumtemperatur, filtriert ausgefallenen Harnstoff ab und engt ein. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 130 mg
FAB-MS: 611 (M + H)⁺

Beispiel 2

3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Beispiel 2a

3-(5-(S)-(3-t-Butoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoesäure

Zu 9 g (41 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert. butylester und 9,1 g (29 mmol) 3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoesäure-hydrochlorid in 40 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 6,4 g (56 mmol) N-Ethylmorpholin zugetropft. Man rührt 15 h bei Raumtemperatur, filtriert vom Salz ab, engt ein, versetzt mit Kaliumhydrogensulfatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische

Phase wird mit Tert.-butylmethylester verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 5,9 g
Schmelzpunkte 174 - 177 °C

Beispiel 2b

3-(5-(S)-(3-t-Butoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Zu 300 mg (0,8 mmol) 3-(5-(S)-(3-t-Butoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoesäure, 330 mg (0,8 mmol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-trifluoacetat und 110 mg (0,8 mmol) Hydroxybenzotriazol in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 0,1 ml (0,8 mmol) N-Ethylmorpholin und 180 mg (0,87 mmol) DCC. Man rührt 1 h bei 0 °C, 20 h bei Raumtemperatur, filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und engt ein. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 490 mg

Beispiel 2c

3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

490 mg (0,75 mmol) 3-(5-(S)-(3-t-Butoxycarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester werden mit 0,7 mol 90 %iger Trifluoressigsäure und 10 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur, engt im Hochvakuum ein und chromatographiert den Rückstand zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser.

Ausbeute: 370 mg (74 %)

Schmelzpunkt: 40 - 45 °C

Die folgenden Verbindungen können analog den Beispielen 1 und 2 hergestellt werden.

Beispiel 3

3-(5-(S)-(3-Acetylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

1,50 g (4,70 mmol) 3-(5-(S)-(3-Acetamidopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-benzoesäure und 1,92 g (4,70 mmol) L-Aspartyl(OMe)-L-phenylglycin-OMe werden in 70 ml DMF gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit 1,07 g (5,17 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,63 g (4,70 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0,6 ml (4,70 mmol) N-Ethylmorpholin versetzt. Nach 24 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 98:2 und 95:5). Die Fraktionen, die Substanz enthalten, werden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,65 g (23%)

Schmelzpunkt: 60°-75°C

(α)_D²⁰ = +4,35° (c = 0,92, Methanol)

FAB-MS: 592.2 [M + H]⁺

Beispiel 4

(5-(R,S)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OBz)-L-valinbenzylester

5 **Beispiel 5**

(5-(S)-(4-Aminobutyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OEt)-L-lysinethylester

Beispiel 6

10

(5-(4-Isopropoxyloxycarbonylaminomethylbenzyliden)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(O-iPr)-L-valinmethylester

Beispiel 7

15

(5-(4-Methoxycarbonylformamidinobenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 8

20

(5-(S)-(3-Di-methoxycarbonylguanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenyl-glycinisopropylester

Beispiel 9

25

(5-(4-Ethoxycarbonylformamidinobenzyliden)-1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OEt)-L-phenylglycinethylester

Beispiel 10

30

(5-(R,S)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Beispiel 11

35

(5-(S)-(4-Methoxycarbonylaminobutyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-propionyl-L-glutamyl-L-valin

Beispiel 12

40

(5-(4-Acetylformamidinobenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Beispiel 13

45

(5-(4-Methoxycarbonylformamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycinmethylester

Beispiel 14

50

(5-(4-Aminomethylbenzyliden)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-phenylglycin-methylester

Beispiel 15

55

(5-(S)-(4-Guanidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycin-methylester

Beispiel 16

a) (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycintert.-butylester-acetat

- 5 Zu einer Suspension von 1.6 g (4 mmol) H-L-Aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester-hydrochlorid, 1.16 g (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-essigsäure und 540 mg HOBt in 25 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 880 mg Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 1 Stunde bei °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel in einer Mischung aus Methylenchlorid, Methanol, Wasser und Essigsäure wie

10 85:15:2:2 chromatographiert. Nach dem Einengen wird der Rückstand gefriergetrocknet.

Ausbeute: 2.29 g

(α)_D²³ = -0.8° (c = 1, Methanol)

Beispiel 17

15

(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin
1.2 g

- (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycintert.-butylester-acetat werden in 12 ml 90%-iger wässriger Trifluoressigsäure gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen, engt ein. Der Rückstand läßt sich nicht zwischen Wasser und Ether verteilen. Die unlösliche Substanz wird abgesaugt und mit Ether gewaschen.

20

Ausbeute: 560 mg

(α)_D²² = -9.8° (c = 1, Methanol)

Beispiel 18

25

(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycinisopropylester-acetat

Zu einer Suspension von 3.03 g

- 30 (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-essigsäure, 4.18 g

H-L-Aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-isopropylester-hydrochlorid und 1.4 g HOBt in 25 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 2.29 g Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 1 Stunde bei °C und 5 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel in einer Mischung aus Methylenchlorid, Methanol, Wasser und Essigsäure wie 85:15:2:2 chroma-

35 tographiert. Nach dem Einengen wird der Rückstand gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4.9 g

(α)_D²² = -0.4° (c = 1, Methanol)

Beispiel 19

40

(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-acetat

Zu einer Suspension von 580.6 mg (5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-essigsäure, 773.8 mg H-L-Aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-hydrochlorid und 270 mg HOBt in 25 ml Dimethyl-

- 45 formamid gibt man bei 0°C 440 mg Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 1 Stunde bei °C und 5 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel in einer Mischung aus Methylenchlorid, Methanol, Wasser und Essigsäure wie 85:15:2:2 chroma-

Ausbeute: 1.04 g

50 (α)_D²⁴ = -4.0° (c = 1, Methanol)

Beispiel 20

- 55 3-(5-(S)-3-(1-Acetoxyethoxy-carbonyl-amino)-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-phenylglycin-methylester

a) 3-(5-(S)-3-(1-Acetoxyethoxy-carbonyl-amino)-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoesäure

2,50 g (7,97 mmol) 3-[5-(S)-3-Aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-benzoesäure und 2,15 g (7,97 mmol) (1-Acetoxyethyl)-(p-nitrophenyl)-carbonat werden in 50 ml DMF gelöst, mit 3,33 ml (24 mmol)

Triethylamin versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol/Eisessig). Ausbeute: 1,95 g (60%)
Öl

b) 3-(5-(S)-(3-(1-Acetoxyethoxy-carbonyl-amino)-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-(OMe)-L-phenylglycin-methylester

0,42 g (1,03 mmol) 3-(5-(S)-(3-(1-Acetoxyethoxy-carbonyl -amino)-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoesäure und 0,42 g (1,03 mmol) L-Aspartyl(OMe)-L-phenylglycin-OMe -trifluoracetat werden in 15 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,23 g (1,13 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,14 g (1,03 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0,13 ml (1,03 mmol) N-Ethylmorpholin versetzt. Nach 24 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 95:5). Die Fraktionen, die Substanz enthalten, werden im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 0,22 g (32%)

Schmelzpunkt: 60°-66°C

$(\alpha)_D^{20} = +21,58^\circ$ (c = 0,695, Methanol)

FAB-MS: 684.2 [M + H]⁺

Beispiel 21

3-[5-(S)-(3-Benzoyloxycarbonylamino-propyl)-4-oxo-2-thioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 676.4 [M + H]⁺

Beispiel 22

3-[5-(S)-(3-Acetylamino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin -3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 568.2 [M + H]⁺

Beispiel 23

3-[5-(S)-(3-Acetylamino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin -3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester

FAB-MS: 652.3 [M + H]⁺

Beispiel 24

3-[5-(S)-(Guanidinomethyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester

FAB-MS: 624.2 [M + H]⁺

Beispiel 25

3-[5-(S)-(Methoxycarbonylguanidinomethyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycindiisopropylester

FAB-MS: 682.3 [M + H]⁺

Beispiel A

Emulsionen mit 3 mg Wirkstoff per 5 ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	0,06 g
Neutralöl	q. s.
Natriumcarboxymethylzellulose	0,6 g
Polyoxyethylenstearat	q. s.
Reinglycerin	0,6 bis 2 g
Aromastoffe	q. s.
Wasser (entmineralisiert oder destilliert)	ad 100 ml

Beispiel B

Tabletten können nach folgender Formulierung hergestellt werden:

Wirkstoff	2 mg
Lactose	60 mg
Maisstärke	30 mg
lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	100 mg

Beispiel C

Für die Herstellung von Weichgelatine kapseln mit 5 mg Wirkstoff pro Kapsel eignet sich die folgende Zusammensetzung:

Wirkstoff	5 mg
Mischung von Triglyceriden aus Kokosöl	150 mg
Kapselinhalt	155 mg

Beispiel D

Für die Herstellung von Dragees eignet sich folgende Formulierung:

Wirkstoff	3 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	55 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	5 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	6 mg
Propanolol	40 mg
Milchzucker	90 mg
Maisstärke	90 mg
sec. Calciumphosphat	34 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolleoidale Kieselsäure	4 mg
	270 mg

Beispiel F

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Pirlindol	5 mg
Milchzucker	60 mg
Maisstärke	90 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolleoidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel G

Kapseln, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Nicergolin	5 mg
Maisstärke	185 mg
	195 mg

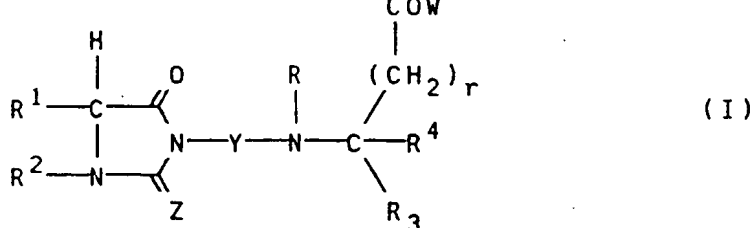
Beispiel H

Injektionslösungen mit 1 mg Wirkstoff pro ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	1,0 mg
Polyethylenglykol 400	0,3 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken auf	1 ml

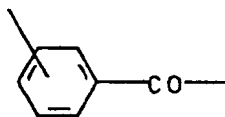
Patentanspruch

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Y -(CH₂)_m-CO-, wobei m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder



bedeutet:

r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet:

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet:

W

a) Hydroxy oder

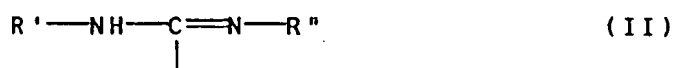
b) (C₁-C₂₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈-alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₁₈)-alkylamino

bedeutet:

R Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet:

R^1 $-(CH_2)_n-NH-X$, wobei n für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht, $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$ oder $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, wobei p für eine ganze Zahl von 1 bis 3 und q für eine Zahl von 0 bis 2 steht, bedeutet, wobei aber anstelle von $\text{>CH}-R^1$ auch $\text{>C=CH}-C_6H_4-X^1$ stehen kann;

X für den Fall, daß W eine der unter b) genannten Bedeutungen hat oder W für Hydroxy und q für 2 steht und r ungleich 1 ist, Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder einen Rest der Formel II



bedeutet, worin R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, C₆-C₁₄-Aryloxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino stehen und für den Fall, daß W für Hydroxy steht, r gleich 1 ist und q 0 oder 1 bedeutet, eine der obengenannten Bedeutungen, mit Ausnahme von Wasserstoff und (C₁-C₆)-Alkyl, hat, wobei darüber hinaus R' und R'' nicht beide für Wasserstoff und/oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen können;

X^1 $-(CH_2)_q-NH-X$ oder $-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$ bedeutet;

X² für den Fall, daß W eine der unter b) genannten Bedeutungen hat oder W für Hydroxy und q für 2 steht und r ungleich 1 ist, Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino bedeutet und für den Fall, daß W für Hydroxy steht, r gleich 1 ist und q 0 oder 1 bedeutet, eine der obengenannten Bedeutungen, mit Ausnahme von Wasserstoff, hat;

R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;

R⁴ Wasserstoff, -COOR⁵, -CO-N(CH₃)-R⁵ oder -CO-NH-R⁵ bedeutet:

R^5 Wasserstoff oder (C_1-C_{28}) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{14}) -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_2-C_{14}) -alkylaminocarbonyl, Phenyl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen Rest R^6 substituiert ist;

R^6 (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -Alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder einen Rest R^7 bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterocyclus-Rest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl substituiert sein können;

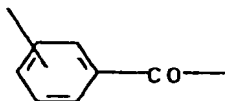
R^7 $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu $NH-CH_2$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können, oder einen Rest $-COR^7$, worin R^7 wie R^7 definiert ist, bedeutet;

R^8 Wasserstoff, (C_2-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbonyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkoxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_6) -alkylierten oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu $NH-CH_2$ reduziert sein kann, bedeutet; und

R^9 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I

$Y-(CH_2)_m-CO-$, wobei m für 1 oder 2 steht, oder



bedeutet;

r 1 bedeutet;

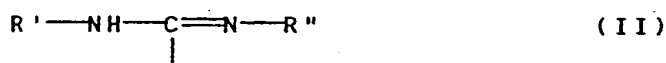
Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

W (C_1-C_4) -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy oder 2-Propyloxy, bedeutet;

R Wasserstoff bedeutet;

R^1 $-(CH_2)_n-NH-X$, wobei n für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$ oder $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, wobei q für 0 oder 1 steht, bedeutet, wobei aber anstelle von $>CH-R^1$ auch $>C=CH-C_6H_4-X^1$ stehen kann;

X Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel II



bedeutet, worin R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl stehen;

X^1 $-(CH_2)_q-NH-X$ oder $-C(=NX^2)-NH_2$, wobei q für 0 oder 1 steht, bedeutet;

X^2 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxycarbo-

nyl bedeutet;

R^2 Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

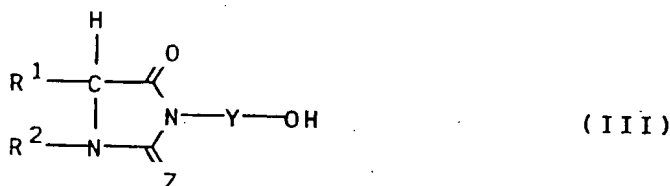
R^3 Wasserstoff bedeutet; und

R^1 -CO-NH- R^5 bedeutet, wobei -NH- R^5 für einen α -Aminosäurerest, dessen ω -Amino-(C_2 - C_8)-alkylamid oder dessen (C_1 - C_8)-Alkyl- oder Benzylester steht.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß für -NH- R^5 stehende α -Aminosäurereste der Valin-, Lysin-, Phenylalanin-, Phenylglycin- oder der 4-Chlorphenylglycin-Rest sind.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das ω -Amino-(C_2 - C_8)-alkylamid das 4-Aminobutylamid ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



wobei die Reste R, R^1 bis R^4 und r, Y, Z und W wie in Anspruch 1 angegeben definiert sind, ausführt.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 als Hemmstoff der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.

7. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe enthält.

8. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch ein oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 11 3143

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
D, X	EP-A-0 449 079 (HOECHST AG) 2. Oktober 1991 * das ganze Dokument * -----	1-8	C07K5/08 C07K5/10 C07K5/06 C07K15/00 A61K37/02
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MUENCHEN		Abschlußdatum der Recherche 07 DEZEMBER 1993	Prüfer DEFFNER C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentsdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.92 (P4401)

